

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

653

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GROSS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Mars 1931, à NOWY-SACZ (Pologne)

présentée et soutenue publiquement le

UN FAIT NOUVEAU :

PRÉSENCE DE SUBSTANCES DE GROUPE

EN EXCES DANS LE PLASMA

Président : Monsieur Georges MARCHAL (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard GROSS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 mars 1931 à Nowy-Sacz (Pologne)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

UN FAIT NOUVEAU :

PRESENCE DE SUBSTANCES DE GROUPE

EN EXCES DANS LE PLASMA

-:-

Président : Monsieur Georges MARCHAL (Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaud	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	VARANGOT
obstétricales (Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et	
comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES
MM.

Anatomie.....	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie.....	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J) m. conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	(MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie.....	CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch.
Hygiène.....	(CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R)
Maladies infectieuses.....	(DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale.....	(HADENGUE (A) FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C) LHERMITTE (F)
Neurologie.....	(GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique.....	MORIN (P) MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie.....	(BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R)
Orthopédie.....	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J)
Parasitologie.....	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale.....	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J)

MM.

(CROSNIER (J)
 (HARTMANN (L)
 (LOEPER (J)
 (MAURICE (J)
 (PLAS (F)
 (RICHET (G)
 (AUSSANNAIRE (M)
 (BOUR (H)
 (BOUVIER (J)
 (BOUVRAIN (Y)
 (BRICAIRE (H)
 (BRISSAUD (H)
 (BROCARD (H)
 (BUGE (A)
 (CASTAIGNE (P) m.conf.
 (CATINAT (J)
 (CONTAMIN (F)
 (COURY (C)
 (FREZAL (J)
 (HOUSSET (E)
 (LAROCHÉ (Cl)
 (LESOBRE (R)
 (MACREZ (C)
 (NICK (J)
 (PEQUIGNOT (H) m.conf.
 (ROYER (P)
 (WOLFROMM (R)
 (JOSEPH (R)
 (MANDE (R)
 (MOZZICONACCI (P)
 (POLONOVSKI (C)
 (ROSSIER (A)
 (LEVY (Melle J) pr.s.ch.
 (BOISSIER (J)
 (LECHAT (P)
 (DEJOURS (P)
 (GOUGEROT (L) m.conf.
 (KREIS (B)
 (FICHOT (P)
 (DUCHE (D)
 (DELBARRE (F)
 (CERNEA (P)
 (CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
 (GRELLET (M)
 (CHASSAGNE (P)
 (LAMOTTE (M)
 (QUENU (L)

Pathologie expérimentale.....
 Pathologie expérimentale.....
 Pathologie médicale.....
 Pédiatrie-Puériculture.....
 Pharmacologie.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Pneumo-phtisiologie.....
 Psychiatrie.....
 Psychiatrie infantile.....
 Rhumatologie.....
 Stomatologie.....
 Thérapeutique.....
 Urologie.....

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	obstétricale	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-}	(MADURO (R)
	(ROUX (M)	rhino-laryng.}	
	(VERNE (J.M)	Clinique pé-}	
	(HAGUENEAU (J)	diatrique et}	(LAPLANE (R)
	pr.s.ch.	puériculture }	
Clinique	(DOMART (A)	Clinique	
médicale	(PERRAULT (M)	psychiatrique}	(BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique	
	(THIEFFRY (S)	urologique }	(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à.t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
 Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction

de la bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)

Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)

Bibliothécaires..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
 qui lui seront présentées, doivent être considérées
 comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
 donner aucune approbation ni improbation.

PAPA,

MAMAN,

Qui m'avez tout donné,
je vous vénère.

ELIANE,

CAROLINE,

ERIC,

ISABELLE,

Ma femme et mes enfants,
vous m'avez apporté ma
raison d'être.

A Rachel, Paul et Henri GLASBERG,

En témoignage de ma profonde
affection et de mon amitié.

Au Médecin Lieutenant-Colonel

Laurent SCARBONCHI,

Chirurgien des Hôpitaux,
Professeur Agrégé au Val-De-Grâce,

Fidèle et affectueuse amitié.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Georges MARCHAL,

Professeur de Clinique des Maladies
du Sang,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Hommage respectueux et
reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Robert ANDRÉ,
Médecin des Hôpitaux,
Directeur du Centre Départemental
de Transfusion Sanguine,

Il nous a accueilli dans son
service et nous a donné
ainsi la possibilité d'ac-
quérir une expérience pré-
cieuse dont nous lui sommes
profondément reconnaissant.

En témoignage de respectueux
attachement.

A Monsieur le Docteur Charles SALMON

Chef de Laboratoire au Centre Départemental
de Transfusion Sanguine,

Qui nous a si patiemment
guidé, en témoignage de
profonde estime et d'amitié.

A Monsieur le Docteur MOULLEC,

Chef de Service au Centre National
de Transfusion Sanguine,

Que nous tenons à remercier
des précieux conseils qu'il
nous a donnés et l'extrême
amabilité de son accueil.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux,

A la mémoire du Docteur MARCHAND,

A la mémoire du Docteur BOUDREAUX,

A Monsieur le Docteur Guy ALBOT,

A Monsieur le Docteur SALLET,

A Monsieur le Docteur LE BEAU,

A Monsieur le Docteur KAPLAN,

A la mémoire du Professeur Paul CHEVALLIER.

UN FAIT NOUVEAU :
PRESENCE DE SUBSTANCES DE GROUPE
EN EXCES DANS LE PLASMA

-:-

Il est connu depuis longtemps que les globules rouges ne constituent pas le siège exclusif des substances de groupe ABO et que celles-ci sont largement répandues, non seulement dans la plupart des tissus et des sécrétions de l'organisme humain, mais encore dans le reste du monde animal, les plantes et même les bactéries.

Le plasma de l'homme en particulier renferme des antigènes A ou B. Mais normalement en quantités infimes.

Or, chez certains sujets, on a pu mettre en évidence une très grande quantité de substances A ou B dans le plasma. Le but de ce travail est de rapporter 5 observations de tels cas ; 2 d'entre elles sont empruntées à BARBER et DUNSFORD et au Docteur MOULLEC les 3 dernières sont de nouvelles observations étudiées au Laboratoire du Docteur SALMON au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de la Seine. Sur 5 sujets présentant de grandes quantités de substances de groupe plasmatiques, 4 étaient atteints d'épithélioma.

Avant de rapporter ces observations et d'essayer d'en tirer des conclusions, nous rappellerons les données actuelles concernant la synthèse des substances de groupe en dehors du tissu hématopoïétique et à la lumière des travaux de MORGAN et WATKINS

nous essaierons d'en donner un aperçu d'un point de vue à la fois biochimique et de génétique physiologique.

La découverte par LANDSTEINER en 1900 du système d'antigènes ABO sur les globules rouges de l'homme a été le point de départ de nombreuses recherches sur la présence et la répartition des substances de groupe dans le corps humain. Ces substances existent sous 2 formes distinguées par leur solubilité respective dans l'eau et dans l'alcool.

Les techniques utilisées reposent toutes sur le pouvoir d'inhibition du produit étudié vis-à-vis d'un sérum test spécifique.

Une réaction qui a aussi été utilisée révèle la présence de substances de groupe par la faculté qu'a un tissu par exemple de diminuer par absorption le titre d'un sérum agglutinant et par la libération consécutive de l'agglutinine spécifique par élution.

Une microméthode récemment introduite par COOMBS, BEDFORD et ROUILLARD (1) permet de mettre en évidence la présence de substances de groupes spécifiques à la surface de cellules isolées. Une suspension de cellules épidermiques isolées du groupe A par exemple est mise à l'étuve en présence de sérum anti A, puis lavée. Des agglutinats mixtes se forment quand ces cellules sont mises à l'étuve avec une suspension d'hématies A mais ne se forment pas en présence d'hématies O et B.

Par ces techniques ont été étudiées en 1926 le sperme par LANDSTEINER et LEVINE (2) et, la même année, par YAMAKAMI (3), les différents "transudats, exsudats, produits de sécrétion et d'excrétion" de l'organisme par

YOSIDA (4) en 1928, puis PUTKONEN (5) en 1930 ; les extraits de tissu et d'organe à la même époque, mais l'étude la plus marquante fut celle de HARTMANN (6) en 1941 ; la cornée par NELKEN et MICHAELSON (7) en 1957 ; la peau par NELKEN et GUREVITCH (8) en 1957 également ; les plaquettes par COOMBS en 1955 (9).

Des conclusions de cet ensemble de travaux l'une exige d'être citée d'emblée : elle concerne la salive. La salive contient des substances hydrosolubles, mais seulement chez 80 individus sur 100 environ. Cette constatation a permis à LEHRS (10) et PUTKONEN en 1930 (5) de faire la distinction capitale entre "sécréteurs" et "non sécréteurs".

Il s'agit d'un caractère génétique transmissible comme un caractère mendélien, s'exprimant en simple dose (caractère dit dominant) et on désigne les gènes par Se et se.

Ils ne sont pas liés au système ABO, mais sont en très étroite relation avec le système Lewis.

Il s'agit donc d'un système simple à deux allèles.

La cellule salivaire, dont les chromosomes portent un seul ou deux gènes Se, sécrète la substance correspondant à son génome : si le gène A est présent, la substance sécrétée est A ; si il est B, la substance est B ; s'il est O, la substance est H. La substance H a la propriété d'inhiber les réactifs anti-H ceux-ci, végétaux (ULEX) ou animaux (ANGUILLE), étant capables de réagir avec des hématies O et A₂. On a ainsi une distinction plus quantitative que qualitative. Ils agglutinent très fortement les hématies O,

un peu plus faiblement les hématies A_2 et beaucoup plus faiblement encore la plupart des hématies A_1 (les hématies B pouvant se comporter comme des hématies A_2 ou A_1).

En réalité, la substance H, ainsi définie se retrouve mais en plus petite quantité chez les sujets sécréteurs A ou B.

Cette définition sérologique est donc une définition technique.

L'antigène qui, sur les globules rouges d'un homme, constitue son groupe sanguin se retrouve donc dans la salive. Il se retrouve aussi dans tous les tissus de l'organisme de ce sujet. Toujours par les méthodes d'inhibition du pouvoir agglutinant d'un sérum, dès 1941, HARMANN (6) a montré que les tissus des "sécréteurs" renfermaient de grandes quantités d'antigènes hydrosolubles essentiellement liés au mucus.

Chez les "non sécréteurs" ces antigènes ne se retrouvent qu'en faible quantité.

Sous leur forme alcool-soluble par contre, les antigènes de groupe se retrouvent dans à peu près tous les tissus ; mais ils sont peu abondants et sans rapport avec "l'état sécréteur". Par la méthode des "agglutinations mixtes" COOMBS et ses collaborateurs (1956-1958) ont montré la présence sur les leucocytes, les plaquettes et les cellules épidermiques des antigènes A et B correspondant au groupe érythrocytaire du sujet. Utilisant la même méthode, GULLBRING (11) en 1957 a pu non seulement montrer la présence de ces mêmes antigènes sur le sperme, mais encore il a pu distinguer la ségrégation des caractères A et B dans le sperme

d'un sujet AB. L'absorption spécifique des iso-agglutines A et B et ensuite leur élu-tion ont montré la présence des antigènes correspondant dans la cornée humaine.

La présence d'antigènes dans la cornée ne semble pas avoir de conséquences sur les greffes. Et il n'est pas exigé actuellement que donneur et receveur appartiennent à des groupes sanguins identiques.

Des antigènes correspondant au groupe érythrocytaire ont encore été mis en évidence dans les larmes, les urines, le liquide sémi-nal, les sucs digestifs, la bile, le lait, les liquides d'épanchements péricordiques et péritonéaux, le liquide amniotique, les kystes de l'ovaire et les hydrocoèles.

Les tests fondés sur l'inhibition du pouvoir agglutinant d'un sérum spécifique révèlent la présence d'une activité de groupe dans un extrait ou une suspension cellulaire.

Une technique récente permet de localiser cytologiquement les antigènes ; elle est basée sur l'étude microscopique de coupes de tissus congelés mises en présence d'anticorps anti A et anti B rendus fluorescents par conjugaison avec l'isocyanate de fluoresceine.

Cette technique, mise au point par COONS et KAPLAN (12) a été appliquée par TANAKA et LEDUC (13) à la localisation histologique de l'antigène Forssman dans les tissus animaux.

Une première étude portant essentiellement sur l'estomac et le duodénum a été publiée par GLYNN et HOLBOROW (14) en 1959.

SZULMAN (15) a publié en 1960 une étude complète constituant une "carte histologique"

de la répartition des substances de groupe A et B chez l'homme.

Cette étude a porté sur des tissus de sujets des groupes A, B, AB sécréteurs ou non. Des tissus de sujets du groupe O utilisés comme témoins sont restés uniformément obscurs.

Les résultats ont pleinement confirmé ceux qui avaient été obtenus par les méthodes d'extraction.

Il existe des antigènes ALCOOLO-SOLUBLES, en faible quantité, dans à peu près tous les tissus du corps, indépendamment de l'état "sécréteur- non sécréteur".

L'état "sécréteur - non sécréteur" tient sous sa dépendance essentiellement les antigènes HYDROSOLUBLES liés au mucus dans la plupart, mais non dans toutes leurs localisations.

Les résultats ont été rapportés dans des paragraphes concernant :

1 - L'intima des vaisseaux. L'intima des vaisseaux de tous les calibres, dans tous les tissus ou organes étudiés contient l'antigène quel que soit l'état sécréteur. La luminosité est plus intense dans les veines que dans les artères. Dans les veines et les veinules, les cellules endothéliales sont nettement dessinées ; la membrane cellulaire est clairement soulignée alors que le cytoplasme et le noyau restent sombres. La luminosité des endothélium est abolie par une exposition préalable des coupes à l'alcool éthylique à 95°. Il est donc probable que l'antigène des intima correspond à la fraction alcoolo soluble peu abondante mais ubiquitaire.

2 - Les épithélium stratifiés. oesophage,

langue, peau révèlent l'antigène dans les parois de leurs cellules, quel que soit l'état sécréteur.

Cet antigène est alcool-soluble.

3 - Les antigènes liés au mucus reflètent l'état "sécréteur" d'un sujet ; ils sont hydro-solubles et présents chez les sécréteurs dans :

- l'épithélium de surface de l'estomac et du pylore,
- les glandes pyloriques,
- les cellules fermées des villosités intestinales,
- les glandes de Brunner du duodénum,
- la muqueuse du côlon jusqu'à l'angle hépatique,
- la maxillaire, la sublinguale, mais pas la parotide,
- l'épithélium de la vésicule biliaire,
- les cellules fermées de la trachée et des bronches,
- l'utérus, l'épithélium sécrétant des kystes de l'ovaire,
- les glandes de l'endomètre à sa phase proliférative,
- les tubules rénaux,
- les acini du pancréas,
- les acini de la prostate

Chez les non sécréteurs, on ne retrouve l'antigène que dans les parties profondes de la muqueuse gastrique, des glandes pyloriques, des cryptes de Lieberhuhn et des glandes de Brunner, et dans les acini du pancréas.

Par contre, il n'a jamais été possible de mettre en évidence les sièges des ANTI-GENES sur les hématies. ALEXANDER (1958) attribue ce fait à la répartition clairsemée des antigènes des hématies et à un manque de sensibilité de la méthode des anticorps fluorescents.

Les groupements chimiques spécifiques qui déterminent la spécificité sérologique sont probablement les mêmes pour tous les antigènes d'un groupe donné dans leurs différentes localisations anatomiques.

Nous rappellerons que les seules substances de groupe isolées jusqu'à présent dans un état de pureté suffisant pour justifier des essais de définition chimique sont celles de spécificité A, B, H et Lewis, parce qu'elles existent en grande quantité dans certains kystes de l'ovaire.

Les données actuelles sur les propriétés immunologiques et biochimiques des substances de groupe sanguin ABH et Lewis, et sur les structures internes des macromolécules qui leur confèrent leur spécificité sérologique semblent avoir atteint un tel degré qu'il devient possible d'admettre des hypothèses sur les relations existant entre ces diverses substances et sur la voie possible de leur synthèse in vivo, du moins dans les stades terminaux où la spécificité immunologique apparaît.

1 - C'est à partir des faits biochimiques connus que MORGAN et WATKINS (20) proposent un schéma de génétique physiologique pour la synthèse des mucopoly-saccharides de groupe sanguin. Ces faits peuvent être résumés de la manière suivante :

a) Il existe une similitude dans la composition chimique qualitative des matériels de groupe sanguin ABH et Lewis. Seules diffèrent les proportions relatives de certains sucres. En particulier, la "substance inactive" (trouvée chez un sujet non sécréteur de substance ABH et non sécréteur de substance Le^a) contient très peu de fucose. Une telle substance pourrait représenter le substrat fondamental sur lequel viendraient agir par la suite les enzymes des gènes spécifiques conférant à la molécule sa spécificité immunologique.

b) La nature chimique des structures spécifiques est maintenant connue : le fucose est responsable de la spécificité H, la N-acétylgalactosamine de la spécificité A, la galactose de la spécificité B, et une unité trisaccharidique (Fucose, galactose, acétylglucosamine) constitue le déterminant spécifique de la substance Le^a.

c) Après dégradation enzymatique par *Clostridium tertium* ou *Trichomonas foetus*, on peut faire apparaître l'activité H chez les substances A et B.

d) de même, les substances ABH après hydrolyse acide ou enzymatique donnent une réaction de précipitation avec des sérums anti-pneumocoque XIV, comme le font la substance Le^a et la "substance inactive" décrite ci-dessus. Ceci suggère que les préparations de tous les groupes, comme le matériel sans activité spécifique, possèdent des structures chimiques communes ou étroitement liées, responsables de la réaction croisée avec le sérum anti-pneumocoque XIV.

e) Enfin, et c'est peut-être là le fait le plus important, des spécificités multiples peuvent apparaître sur la même molécule de

polysaccharides. En utilisant ces techniques de précipitation immuncologique à l'aide d'antisérum spécifiques (méthodes capables de séparer complètement un mélange artificiel de substance A et de substance B), il est impossible de séparer l'activité A de l'activité B dans les préparations isolées à partir des substances de kystes mucoïdes de l'ovaire ou de salive de sujet AB. Les mêmes résultats sont obtenus en ce qui concerne les substances A et H, et les substances A et Le^a . Ainsi des molécules à double spécificité sont identifiées, et il semble probable qu'il existe des molécules à triple spécificité ($A-H-Le^a$) ou même à quadruple spécificité ($A-B-H-Le^a$).

2 - Le fait de trouver sur une même molécule de polysaccharide des spécificités différentes montre que cette molécule peut être synthétisée sous l'action de gènes situés à différents loci. Etant donné les faits biochimiques rappelés ci-dessus, il devient alors possible d'assigner à chaque gène un rôle précis dans la synthèse des mucopolysaccharides hydrosolubles de groupe sanguin, et de concevoir que chaque couple d'allèles a pour fonction d'effectuer certaines étapes dans la transformation d'une substance primitive commune en un produit final spécifique. Le matériel précurseur (celui des rares sujets non sécréteurs ABH et non sécréteurs Le^a) est transformé en substance Le^a par le gène L, probablement par adjonction d'unités α L Fucose. Le gène Se est considéré comme contrôlant la conversion de la substance Le^a en substance H, en y ajoutant de nouveaux radicaux fucose.

Le gène A transforme la substance H préformée en substance A par l'addition d'unités α N acétylgalactosamine, tandis que le

gène B la transforme en substance B par l'addition d'unités α galactose.

Pour bien comprendre le schéma proposé par MORGAN et WATKINS, il faut modifier la conception classique de la fonction du gène Se (sécrétion de substance ABH dans la salive), et concevoir qu'il existe dans la salive de tous les individus des substances mucopolysaccharidiques dont seule varie la qualité suivant que l'individu possède la substance A ou B ou H la substance Le^a ou la substance fondamentale pauvre en fucose. Certaines molécules peuvent conserver une partie de leurs spécificités résiduelles après l'acquisition de nouvelles spécificités. Selon ce schéma, les quatre types de sécréteurs : (ABH, Le^a , Le^b), (Le^a), (A, B, H), (ni ABH, ni Le^a , ni Le^b) observés par CEPELLINI, sont parfaitement explicables par les notions successives des gènes L, Se, A ou B, ou de leurs allèles inactifs l, se et o (les génotypes respectifs étant (L, Se) (L, sese), (ll, Se), (ll, sese)).

Devant cette concordance des données biochimiques et génétiques, le schéma proposé devient extrêmement séduisant pour l'esprit, et certains éléments doivent être vérifiables. Par exemple, si le schéma est correct, les sécréteurs de substance H, qui ne sont pas sécréteurs de substances Le^a et Le^b , ne doivent posséder de groupement Le^a à aucun niveau de la molécule de mucopolysaccharide qu'ils sécrètent, et l'examen de nouveaux individus non sécréteurs de substance ABH, non sécréteurs de substance Le^a doit permettre de confirmer la nature et les propriétés immunologiques de la "substance fondamentale".

Il faut cependant remarquer que ces don-

nées ne concernent que la synthèse des substances de groupe hydrosolubles. On comprend mal comment elles pourraient être transposées dans le métabolisme de l'érythroblaste. Par ailleurs, les renseignements biochimiques obtenus jusqu'à présent ne concernent que les stades terminaux de la synthèse par les différences qu'exprime l'action des gènes L ou Se, mais la synthèse des structures fondamentales n'est pas encore accessible à nos moyens d'investigation. Il n'en reste pas moins que le schéma proposé par MORGAN et WATKINS, à partir de faits expérimentaux, constitue une hypothèse de travail très ingénieuse, et, en même temps qu'une grande clarté dans un sujet confus, il apporte des ouvertures sur des problèmes de génétique physiologique, puisque dans la synthèse d'une même molécule peuvent être impliqués plusieurs gènes non allèles.

Dès 1910, W.L. MOSS (16) a montré que le plasma contient, lui aussi, une substance soluble inhibant l'activité des iso-anticorps et la spécificité de groupe de cette substance a été prouvée par la suite (HAMBURGER et MELIN) (17). On met à profit cette propriété quand, en préparant le plasma, on mélange des lots de différents groupes, pour diminuer leur activité agglutinante.

Mais la substance de groupe ABH dissoute dans le plasma reste habituellement peu abondante. Elle ne donne lieu à aucune difficulté dans la détermination du groupe des globules rouges même si ces derniers, au moment de les mélanger aux sérums tests, n'ont pas été débarassés de la totalité de leur propre sérum. L'agglutine des sérums-tests est toujours assez forte pour ne subir, de la part de la substance dissoute, qu'une diminution insignifiante de sa puissance.

L'emploi de globules rouges non lavés ne change donc habituellement rien au résultat de l'épreuve.

Toutefois quelques observations ont été faites d'échantillons de sang dans lequel la substance de groupe sérique était si abondante qu'elle empêchait complètement les sérums-tests d'agir dans ces conditions. La première en date est celle qui a été publiée par BARBER (18) et DUNSFORD en 1959 dans le British Medical Journal.

- Madame J... est admise à l'hôpital Royal de Sheffield pour une hématomélie importante. Son anémie et son état de choc nécessitent un groupage. Le médecin de garde l'effectue à la fois sur plaque et en tubes, et obtient les résultats suivants :

anti A -	hématies A -
anti B -	hématies B + auto-contrôle -
anti AB (+)	hématies O -

Ces résultats suggèrent que Madame J... est un sous-groupe rare de A, peut-être A₄, et un échantillon nous est adressé pour avis (I.D.)

En regroupant cet échantillon de sang, on obtient les résultats suivants :

anti A +	hématies A -
anti B (-)	hématies B + auto-contrôle -
anti AB +	

On remarquera qu'à ce moment le sang de Madame J ... donne alors les réactions d'un sang A.

D'après une communication téléphonique avec le médecin qui a fait le premier groupage, la seule différence de méthode et de réactifs repose sur le fait que le groupage de l'hôpital a été fait avec des hématies non lavées, alors qu'au Laboratoire du Centre de Transfusion, il a été fait avec des hématies lavées : c'est-à-dire des hématies débarrassées du sérum de la malade par 3 centrifugations après suspension en solution isotonique saline.

Ceci suggère que le sérum de Madame J... contient assez de substance A pour neutraliser les anticorps anti A avant qu'ils ne puissent agglutiner ses globules rouges.

Cette hypothèse est étudiée. A un volume d'hématies J lavées (4 pour 100) en saline, on ajoute un volume de son sérum, et ce mélange est alors étudié avec les sérums anti A, anti B et anti AB. Comme contrôle, ces hématies en saline à 4 p.100 sont diluées dans une quantité identique de saline et ce mélange testé avec les mêmes anti-sérums. On voit alors que l'addition du sérum de Madame J... à ses hématies inhibe l'action du sérum anti A, et réduit beaucoup l'action de l'anti AB.

La deuxième partie de l'étude consiste à déterminer la quantité de substance A présente dans le sérum de Madame J... en comparaison avec d'autres sujets de groupe A. Le sérum J..., en même temps que les sérums de 5 autres sujets, est dilué de 1/1 à 1/4096. A un volume de chaque dilution, on ajoute un volume d'un sérum anti A standard dilué au 1/8 en saline. Chaque mélange est laissé à 18° pendant 30 minutes et mis en présence d'une suspension d'hématies A₂ fraîches à 2 pour 100 pendant les 90 minutes suivantes.

Puis les cellules sédimentées sont examinées au microscope pour rechercher l'agglutination. Les résultats obtenus montrent que le sérum J dilué au 1/16 inhibé complètement les agglutinines anti A de ce sérum.

Ceci donne alors une méthode pour trouver d'autres sangs contenant des quantités similaires de substances de groupe spécifiques. Pour cette recherche, un sérum anti A standard est dilué au 1/8, et à un volume de cette dilution, on ajoute un volume de chaque sérum de sujet de groupe A. Après avoir laissé le mélange à la température du laboratoire pendant 30 minutes, un volume d'hématies A₂ en saline à 2 pour 100 est ajouté, et après une heure examiné au microscope pour étudier l'agglutination. Le test a été pratiqué sur une série de 500 sérums A provenant de donneurs de sang, et une seule personne possédait une quantité comparable de substance A dans son sérum. Le sérum de ce donneur, bien que contenant plus de substance A que les 499 autres donneurs, n'en contenait pas autant que le sérum J. Pour autant que BARBER et DUNSFORD peuvent l'affirmer, le donneur était en bonne santé.

Le génotype de Madame J. a **révélé** : A₂, Le (a-b+). On peut en conclure qu'elle était sécrétrice de A et H ; mais malheureusement BARBER et DUNSFORD n'ont jamais eu de salive pour le confirmer. Ils ont recherché la substance H sans son sérum, en utilisant un anti H de lapin fourni par le Pr W.T.J. MORGAN et, d'après le tableau 4, on peut conclure que Madame J... avait un excès notable de substance H en comparaison de deux autres cas de cancer de l'estomac et de trois donneurs normaux.

Le sérum additionné d'anti H (dilué au

1/45) est placé à l'étuve à 18° pendant une heure, puis mis en présence d'hématies O pendant une heure et demie à 18°. Pour contrôle, l'anti H est mis à l'étuve en saline au lieu du sérum, et ce mélange agglutine les hématies O.

Madame J... est décédée 5 jours après son admission et l'autopsie a révélé un cancer du cardia avec des métastases dans divers organes.

- Le Docteur MOULLEC (19) a eu la grande amabilité de nous autoriser à publier in extenso l'observation que nous présentons maintenant.

Madame C..., née le 19 Janvier 1885, est hospitalisée au mois de mai 1959 à l'hôpital de Creil. En avril 1958, on avait déjà constaté chez elle une augmentation anormale du volume de l'abdomen, en même temps qu'un amaigrissement général important et de l'anorexie. En octobre 1958, des métrorragies se produisent et persistent pendant un mois.

A son entrée à l'hôpital, on constate la présence d'ascite ; une ponction retire 4 litres d'un liquide visqueux, assez foncé. La constatation d'une masse pelvienne fait décider une intervention exploratrice qui a lieu le 18 Juillet 1959 ; on trouve une tumeur de l'ovaire s'étendant en une masse impossible à mobiliser avec un péritoine grenu.

L'examen biologique (Dr DUPERRAT) montre qu'il s'agit d'un épithélioma mucipare végétant et envahissant.

Après l'intervention, en vue d'une trans-

fusion, un échantillon de sang est examiné.

Une première épreuve est faite sur les globules rouges non lavés, dont la suspension contenait une proportion non négligeable de sérum : les résultats sont les suivants :

a) Action des sérums-tests sur les globules rouges de la malade :

- anti A : pas d'agglutination, ou tout au plus, il semble qu'une légère agglutination va se produire, mais s'évanouit immédiatement ;
- anti B : pas d'agglutination ;
- anti A + B : même constatation qu'avec le sérum anti A.

b) Action du sérum de la malade sur les globules rouges connus :

- globules A : pas d'agglutination,
- globules B : forte agglutination.

Etude sérologique.

En admettant que l'on n'ait pas remarqué le très léger début d'agglutination obtenu avec le sérum test anti A, une constatation essentielle devait attirer l'attention : l'absence d'agglutination des globules rouges A₁ par le sérum de la malade, contrastant avec une agglutination très forte des globules rouges B.

Il faut alors, bien entendu, éliminer l'erreur grossière qui serait causée par la présence d'une hémolysine anti A, et acquérir la certitude qu'il s'agit bien d'une absence d'agglutinine. Le facteur de groupe A existe

alors très probablement chez l'individu examiné. Une hypothèse consiste à penser qu'il s'agit d'un sous-groupe très faible de A, ou bien encore du type Am.

Mais, dans le cas présent, il a suffi de laver les globules rouges de la malade pour voir qu'ils appartenaient bien au groupe A ; débarrassés de leur sérum, ils étaient alors parfaitement agglutinés par le sérum test anti A, et leur sous-groupe, facile à déterminer, était A₁.

Cet échantillon de sang appartenait donc au groupe A, et l'absence d'agglutination des globules rouges non lavés était due au sérum qui contenait un inhibiteur capable d'empêcher l'action de l'agglutinine anti A. Cet inhibiteur pouvait être la substance A présente en quantité inhabituelle, ou bien encore un inhibiteur sans spécificité de groupe. Une série d'épreuves a été faite pour en reconnaître la nature. Comme il nous était facile de nous procurer du liquide d'ascite, nous avons étudié parallèlement le sérum et ce liquide.

1 - Examen sommaire du sérum et du liquide d'ascite.

Une épreuve simple d'absorption a consisté à préparer des suspensions de globules rouges O, A et B dans le sérum C..., dans le liquide d'ascite (dilués au 1/2) et dans l'eau physiologique. Ces suspensions ont été mises en présence de sérum anti A et de sérum anti B, tous deux d'origine humaine, et d'un sérum anti A immun de Lapin. Les résultats figurent dans le tableau 1.

Le sérum C... et le liquide d'ascite empêchent donc l'agglutination des globules

rouges A par le sérum anti A et non celle des globules rouges B par le sérum anti B.

Ces résultats laissent à penser que le sérum et le liquide d'ascite possèdent la spécificité de groupe A, et que la concentration de mucopolysaccharide de ce groupe y est très élevée. Pour estimer cette concentration, nous avons utilisé la technique de l'absorption d'une dose constante de sérum antiA, soit 8 unités agglutinantes, par des dilutions croissantes du produit à étudier. Nous avons examiné parallèlement la salive de Madame C... et celle d'un sujet normal, sécréteur de substance A (tableau 2).

Madame C... sécrétait donc de la substance A dans ses sécrétions normales, en quantité analogue à celle que l'on rencontre ordinairement. Dans son sérum la concentration de substance A était au contraire extrêmement élevée puisqu'elle atteignait à peu près celle de la salive. C'est donc dans l'ascite que cette substance se trouvait de beaucoup la plus abondante. On notera, à titre de comparaison, qu'une épreuve identique, faite au moyen d'une solution de substance de groupe A purifiée d'origine animale, montrait une absorption jusqu'à la dilution 1/8000 (3).

2 - Substance de groupe A dans le tissu tumoral.

Nous n'avons pu obtenir le fragment de la tumeur fraîche, mais seulement après les divers traitements subis pour l'examen histologique. Ayant à notre disposition le bloc de paraffine, nous avons redissous celle-ci dans du xylol, puis pulvérisé finement les tissus au mortier. Après évaporation complète du xylol, nous avons mélan-

gé 76 mg de cette poudre à 1 ml d'eau physiologique. Le mélange est resté trois heures à la température ordinaire, en agitant fréquemment, puis laissé une nuit à -20° C. Après décongélation et centrifugation, le liquide surnageant, limpide, a été recueilli et examiné comme précédemment, pour connaître sa teneur en substance de groupe A.

Ce liquide inhibait le sérum anti A à la dilution de 1/1024. Même pur, il laissait absolument inchangée l'activité du sérum anti B. Une seconde extraction a permis d'obtenir un titre presque aussi élevé.

Le tissu tumoral contenait donc une substance soluble possédant à un degré élevé la spécificité de groupe A.

3 - Immunisation de Lapins.

N'ayant à notre disposition qu'une faible quantité de sérum C... nous n'avons pas pu nous en servir pour l'immunisation, mais nous avons injecté le liquide d'ascite à trois Lapins suivant la technique suivante ;

Un mélange à parties égales de liquide d'ascite et de subtosan a été injecté à raison de 1 ml sous la peau. Le sang a été prélevé après 8 de ces injections (3 par semaine). L'un des Lapins a produit un anticorps anti A qui a servi à notre étude (n° 33). Le sérum de Lapin n°33, après inactivation, a été absorbé par un volume égal de culot de globules appartenant respectivement aux groupes O, A et B, et le surnageant a été titré au moyen de suspensions des mêmes globules (tableau 3).

La spécificité anti A du liquide d'ascite est donc bien confirmée par ces épreuves,

et aussi par les suivantes :

a) Le sérum du lapin n° 33, absorbé par les globules rouges du groupe O ou B, puis dilué au 1/4, agglutinait fortement 7 échantillons de suspensions globulaires du groupe A, dont 5 A₁ et 2 A₂, ces derniers un peu moins fortement. 5 échantillons du groupe O et 3 du groupe B n'étaient pas agglutinés.

b) Ce sérum, après absorption par des globules rouges du groupe O, et actif seulement sur des globules rouges du groupe A, a été dilué de façon à contenir 16 unités agglutinantes. Cette dose constante a été mise en présence de dilutions croissantes des produits suivants :

- liquide d'ascite C...
- sérum C...
- salive de sécréteur du groupe A
- salive de sécréteur du groupe O
- substance purifiée du groupe A (d'origine animale)
- substance purifiée du groupe B (d'origine animale).

Les résultats figurent dans le tableau 4.

Ces résultats confirment la spécificité de groupe A du sérum C... et du liquide d'ascite.

4 - Autres observations.

Le sérum C... comme le liquide d'ascite, inhibait à la fois le sérum anti H, le sérum anti Le^a et le sérum anti Le^b. Une dilution constante de sérum anti H était inhi-

bée par le sérum C... dilué à 1/4 et par le liquide d'ascite dilué à 1/256. Le sérum anti Le^a était inhibé par le sérum C... jusqu'à la dilution 1/512 et par le liquide d'ascite jusqu'à la dilution 1/4096. Le sérum anti Le^b était inhibé par le sérum C... jusqu'à dilution 1/512 et par le liquide d'ascite jusqu'à la dilution 1/8192.

On doit donc considérer que la malade examinée possédait dans son sérum une substance de groupe A incomparablement plus active qu'il n'est habituel de le constater.

Quel que soit le groupe, une telle anomalie est facile à dépister puisqu'elle se traduit toujours par une discordance avec la règle de LANDSTEINER. En supposant que la première épreuve soit faite avec des globules rouges non lavés, et que la concentration de la substance de groupe soit telle qu'aucune agglutination ne se produise avec les sérums-tests, et que l'image obtenue fasse momentanément penser au groupe O, les résultats fournis quand on fait agir le sérum examiné sur les globules rouges connus se trouve en contradiction avec ce que l'on attendait :

- s'il s'agit d'un groupe A, l'agglutinine anti A manque, et seule est présente l'agglutinine anti B ;

- si c'est un groupe B, c'est l'agglutinine Anti B qui est absente, et ceci attire peut-être moins inévitablement l'attention que dans le cas précédant : dans le groupe O, en effet, l'agglutinine anti B est souvent moins puissante que l'agglutinine anti A, de sorte que l'absence d'anti B, quand anti A est présente, se concevrait plus aisément que l'absence d'anti A quand anti B est

présente ;

- si c'est un groupe AB, aucune des 2 agglutinines n'est présente et le diagnostic pourrait se poser si l'on considérerait seulement ce premier aspect, avec un groupe O dépourvu d'agglutinines, un cas d'agammaglobulinémie par exemple.

- si c'est un groupe O, rien ne vient attirer l'attention à moins que l'on utilise systématiquement le sérum anti H, ce qui n'est pas habituel dans les groupages systématiques. Son action serait alors empêchée par la substance sérique de cette spécificité.

Il est donc peu probable que beaucoup de cas analogues passent inaperçus, au moins ceux dont le sérum contient de la substance de groupe en telle quantité qu'elle suffise à donner lieu à une inhibition complète ou presque complète dans les conditions d'une détermination faite sur des globules non lavés.

Nous exposons ici, enfin, les 3 observations faites au LABORATOIRE de SEROLOGIE du CENTRE DEPARTEMENTAL de TRANSFUSION SANGUINE (Dr SALMON).

1 - PREMIERE OBSERVATION : Présence de substance A dans le sérum d'un malade atteint d'un cancer du pancréas.

En Octobre 1953, nous fut apporté, pour un groupage sanguin, le sang de Monsieur H..., âgé de 46 ans, hospitalisé pour un syndrome abdominal inexpliqué. Quelques jours plus tard, une laparotomie permit de découvrir un cancer du foie. Histologiquement, il s'agissait d'une métastase d'un épithélioma glandulaire. Le malade mourut

le 5 décembre 1953, et à l'autopsie, la tumeur primitive pancréatique fut identifiée comme un "épithélioma en partie atypique, en partie glanduliforme".

1°/ Détermination des groupes sanguins.

Lors de la détermination des groupes ABO, effectuée sur les globules laissés en suspension dans leur propre sérum, on n'observa aucune agglutination avec l'anticorps anti A, ni avec l'anti B, et une très faible agglutination avec les anticorps anti A + anti B de sujets O. Dans le sérum, il y avait seulement un anticorps anti B. De telles réactions pouvaient faire penser au groupe A faible, mais cette hypothèse fut infirmée, car les hématies du malade, lavées, donnaient les réactions d'un groupe A typique. Ainsi, dans le sérum de ce malade, il existait une substance capable d'inhiber les sérums anti A utilisés dans le groupage. La détermination des autres groupes s'est effectuée sans difficultés : Monsieur H... appartenait aux groupes suivants : A₁, N, CcDee, kk, Le (a-b-).

2°/ Spécificité de la substance inhibitrice.

Nous avons mélangé, pendant deux minutes, à la température du laboratoire, un volume égal de sérum H... et de sérum anti A de B et anti A + B de O ; l'inhibition des anticorps anti A fut totale. Au contraire, dans les mêmes conditions, on n'observa aucune inhibition du sérum anti B. Le sérum H... n'inhibait pas un anticorps anti mouton présent dans un sérum humain, ni les anticorps anti Le^a, anti Le^b, anti P, anti C, anti c, anti D, anti E, anti Kell. La spécificité de la substance paraissait

donc claire : il s'agissait bien d'une substance A.

3°/ L'étude comparée du pouvoir inhibiteur anti A du sérum et de la salive de Monsieur H... a montré qu'il existait une quantité égale de substance A dans la salive et dans le sérum, l'inhibition allant jusqu'à une dilution de 1/320 dans les deux cas.

4°/ Caractères de la substance A sérique

La substance A présente dans le sérum du malade était capable de neutraliser les anticorps naturels, mais ne neutralisait que partiellement les anticorps immuns. A titre d'exemple, le tableau ci-dessous donne les comparaisons de trois titres observés en milieu sérique, à 37°, après absorption d'une part par le sérum H..., et d'autre part, par une solution de substances hydrosolubles (Sharp et Dohme), à raison de 1 volume de sérum anti A pour 3 volumes de substances.

II - DEUXIEME OBSERVATION : Présence de substance B dans le sérum d'un sujet apparemment normal.

Monsieur M... est un donneur de sang dont nous avons déterminé le groupe sanguin pour la première fois le 19 novembre 1959.

1°/ Détermination des groupes sanguins :

Lors du groupage ABO pratiqué à l'aide des hématies en suspension dans leur propre sérum, on observe une agglutination très faible avec l'anticorps anti B, une absence d'agglutination avec l'anticorps anti A, et une agglutination plus nette

avec les anticorps anti A + anti B. Après avoir lavé les globules trois fois en saline, les réactions sont celles d'un antigène B normal. Dans le sérum, il existe seulement un anticorps anti A. Ainsi, on observe une inhibition du sérum test anti B par une substance présente dans le sérum sujet. La détermination des autres groupes s'effectue sans difficultés. Monsieur M... appartient aux groupes suivants : B, M, P++, CcDee, kk, Le (a-), Fy (a-), Jk (a+).

2°/ Spécificité de la substance inhibitrice.

L'inhibition est spécifique de l'anticorps anti B. En particulier, ni l'anticorps anti A, ni l'anticorps anti Le^a, ni l'anticorps anti Le^b ne sont inhibés par le sérum M...

3°/ Etude comparée du pouvoir inhibiteur anti B du sérum et de la salive de Monsieur M...

Pour la salive, on observe une inhibition jusqu'à une dilution de 1/4000, alors que l'anti H est inhibé jusqu'à 1/64. Mais il n'y a ni substance A, ni substance Le^a, ni substance Le^b.

Effectuée dans les mêmes conditions, à l'aide du même sérum anti B, la zone d'inhibition du sérum s'étend au 1/512.

Il y a donc une quantité un peu moindre de substance B dans le sérum que dans la salive.

Le Docteur CAGNARD, que nous tenons à remercier particulièrement pour son obligeance, a bien voulu examiner Monsieur M... qui apparemment se trouve en bonne santé,

et ne présente notamment aucun symptôme fonctionnel digestif.

III - TROISIEME OBSERVATION. Présence de substance B dans le sérum d'une malade atteinte de cancer de la vésicule (Dr JAULIN) (21).

Madame F..., âgée de 79 ans est admise à l'hôpital Beaujon, dans le service du Docteur HUGUIER pour un ictère datant de 4 mois, avec altération profonde de l'état général. Une laparotomie exploratrice, le 28-9-1960 révèle un cancer de la vésicule propagé au foie, sur lequel on tente une exérèse. Madame F... est décédée le 7-10-60.

L'examen anatomique, pratiqué sur la pièce opératoire prélevée après autopsie, révèle que le néoplasme envahit massivement le lobe droit du foie, la partie adjacente du lobe carré, le segment gauche du secteur paramédian gauche, de nombreux ganglions caeliaques, et entoure les éléments du pédicule hépatique d'une gangue lardacée. L'examen histologique révèle qu'il s'agit d'un épithélioma glandulaire bien différencié de type excréto-biliaire.

1°/ Détermination des groupes sanguins.

Pratiqué d'urgence sur les hématies en suspension dans leur propre sérum, le groupage ABO ne montra aucune agglutination avec les 3 sérums tests anti A, anti B et anti AB.

Dans le sérum, les globules tests A₁ révélèrent la présence d'un anticorps anti A ; il n'y a pas d'anticorps anti B. Après avoir lavé les globules 2 fois, les réactions sont celles d'un antigène B faible ; 6 lavages furent nécessaires pour obtenir une

agglutination nette des hématies du malade avec les sérums anti B et anti AB.

Un sérum test anti B, vis-à-vis des hématies de la malade, lavées 3 fois, avait un titre de 1/64, utilisant les hématies lavées 6 fois le titre fut de 1/256.

La détermination des autres groupes fut faite sans difficulté. Madame F... est donc B, M, P++, CcDee, kk, Le (a-b-), Fy (a+), Jk (a+).

2°/ Spécificité de la substance inhibitrice.

Le sérum de Madame F... ne contenait aucune autre substance hydrosoluble de groupe ; il était sans action inhibitrice sur les sérums suivants : anti H, anti Le^a, anti Le^b, anti A.

Seul était donc présent dans le sérum de Madame F... la substance spécifique B qui inhibait le pouvoir agglutinant d'un sérum anti B jusqu'au 1/512.

3°/ Etude comparée du pouvoir inhibiteur du sérum et de la salive.

L'action inhibitrice du sérum et de la salive de Madame F... d'une part et de son fils Monsieur M... d'autre part, vis-à-vis d'un même sérum anti B, s'étendait jusqu'au 1/512, dans les 2 cas.

Monsieur M... était en outre sécréteur de substance Le^a et Le^b, substances indécélabiles dans le sérum.

4°/ Présence de substance B dans la tumeur.

Après grattage de la muqueuse au niveau de la tumeur, lavage en solution saline, broyage au mortier, puis centrifugation, on teste le pouvoir inhibiteur du surnageant après avoir constaté l'absence d'hématies ou de stroma.

Cet extrait salin inhibait un sérum anti B jusqu'au 1/512, un sérum anti H jusqu'au 1/4, son action était douteuse vis-à-vis des sérums anti Le^a et anti Le^b.

L'extrait desséché à 37°, mis en solution saline pendant 18 h. à 37°, puis centrifugé, inhibait l'action agglutinante d'un sérum anti B et anti Le^b ; il était sans action sur les sérums anti H, anti Le^a et anti A.

La présence de substance B spécifique dans la tumeur ne fait aucun doute.

Si l'on rapproche notre première et notre troisième observation de celle des Docteurs MOULLEC, FINE et BORIN et de celle de BARBER et DUNSFORD, on sera tenté de faire une relation entre l'existence d'une néoplasie et la présence de substance ABH en excès dans le sérum.

Dans les 4 cas, il s'agissait d'une tumeur maligne atteignant un organe producteur, à l'état normal, d'une grande quantité d'antigène de groupe, par ses cellules glandulaires.

Il serait donc permis de penser qu'une prolifération anarchique de telles cellules puisse entraîner une synthèse en quantité exagérée de substances de groupe dans leur cytoplasme et on pourrait imaginer que ces substances pénètrent dans la circulation sanguine.

Ce passage aurait pu se produire dans l'observation de BARBER et DUNSFORD par exemple à la faveur d'une des nombreuses métastases du cancer du cardia de Madame J... On ne connaît malheureusement pas la localisation de ces métastases, ni l'existence d'une éventuelle localisation péritonéale.

BARBER et DUNSFORD ne concluent d'ailleurs pas. D'une part ils rapprochent leur observation de celle faite par beaucoup d'auteurs (R. KHERUNIAN et J. MOULLEC, 1959) d'une plus forte fréquence du groupe A parmi les malades atteints de cancers gastriques que dans la population générale.

D'autre part, ils suggèrent que l'excès de substance de groupe pourrait être causé par le cancer ou être une réponse à ce cancer, mais ils envisagent aussi que le cancer puisse être causé par une sécrétion en excès de substance A.

Les auteurs rappellent que, jusqu'à présent, la fonction physiologique de ces mucopolysaccharides complexes est inconnue et qu'en excès, elles pourraient être dangereuses.

Pour le Docteur MOULLEC, il paraît certain que, dans son observation, la tumeur ovarienne se trouve à l'origine du phénomène. La prolifération comportait un abondant revêtement de cellules glandulaires dont le contenu se retrouvait dans de véritables lacs mucoïdes à l'intérieur même de la tumeur qui communiquait certainement avec la cavité péritonéale. Le tissu et l'ascite contenaient la substance A en abondance. Le passage dans la circulation se serait fait par résorption du liquide

d'ascite plus que directement par les vaisseaux irrigant la tumeur.

Le Docteur MOULLEC rappelle que la présence de substance de groupe dans le contenu des kystes mucoïdes de l'ovaire est connue depuis longtemps (YOSIDA, 1928) et que c'est à l'étude de ce contenu que l'on doit la plupart de nos connaissances sur les substances hydrosolubles.

Le Docteur MOULLEC pense que, dans le sérum de malades atteintes de kystes de l'ovaire, l'absence de substance, en quantités suffisantes pour gêner la détermination du groupe est due au fait qu'il s'agit ici de cavités fermées.

L'auteur pense qu'il serait intéressant de savoir si, malgré tout, la concentration du sérum, en substances, n'est pas supérieure à la normale.

Dans nos observations il serait évidemment aussi possible que les cellules néoplasiques des métastases aient déversé dans la circulation sanguine les substances qu'elles synthétisaient.

Cette explication serait simple et admissible. Mais nous devons rappeler que BARBER et DUNSFORD ont étudié systématiquement les sérums de 500 donneurs de sang du groupe A qu'un seul donneur possédait une grande quantité de substance A dans son sérum et... qu'il était en bonne santé.

Ces mêmes auteurs ont étudié inversement le sérum de 12 malades atteints de cancer de l'estomac à la recherche de substance A, B et H ; mais aucun sérum n'a révélé de quantités anormalement élevées de ces substances.

L'une de nos trois observations également concerne un donneur de sang en bonne santé apparente : il sera évidemment du plus grand intérêt de le surveiller particulièrement.

Nous ne pouvons donc, pour le moment, apporter aucune conclusion certaine sur la signification de ces faits ; mais leur intérêt est certain et c'est pourquoi, nous avons jugé utile de les exposer.

CONCLUSIONS

--

A l'aide des techniques d'inhibition des anticorps spécifiques anti-A et anti-B, il est possible de mettre en évidence, dans certains sérums humains, une faible quantité de substances de groupe ABH. Dans tous les cas, la zone d'inhibition du sérum spécifique est faible, et la quantité de substance présente dans le plasma est toujours minime, et ne présente rien de comparable à la quantité observée, chez les mêmes sujets dans la salive.

Des faits nouveaux sont récemment apparus : BARBER et DUNSFORD, puis MOULLEC, FINE et BORIN ont pu mettre en évidence la présence de substance A en très grande quantité dans le plasma de 2 malades : l'un est atteint d'un cancer de l'estomac, l'autre d'un cancer de l'ovaire. Dans ces deux observations, les techniques d'inhibition montrent une quantité de substance A égale ou supérieure à celle présente dans la salive.

Nous présentons, dans ce travail, 3 nouvelles observations de faits identiques :

- l'une concerne un malade atteint d'un épithélioma du pancréas exocrine, avec métastase hépatique vérifiée histologiquement, dans le plasma du malade, on a identifié une substance A, en quantité égale à celle présente dans la salive de ce même malade.

- L'autre concerne un sujet de groupe B qui paraît cliniquement normal ; dans son plasma, on a trouvé une quantité de substance B inhibant le sérum anti-B jusqu'à une dilution de 1/512, alors que dans la salive, elle l'inhibe jusqu'à une dilution de 1/4000.
- La dernière enfin, concerne une malade atteinte d'épithélioma de la vésicule propagé au foie ; dans le plasma de la malade on a trouvé une substance B inhibant le sérum anti-B jusqu'à la même dilution que la salive : 1/512.

Tels sont les faits jusqu'à présent reconnus : leur signification mérite d'être discutée.

D'après les observations de BARBER et DUNSFORD, et MOULLEC, FINE et BORIN, et notre première observation, on pourrait penser que la présence de substances en grande quantité dans le sérum provient d'une synthèse anarchique de ces substances par les cellules néoplasiques. De telles substances pourraient être déversées dans la circulation sanguine, par exemple, à la faveur d'une métastase. Dans notre première observation, la métastase hépatique a été vérifiée histologiquement. Une telle hypothèse semblerait d'autant plus plausible que les travaux de SZULMAN, de GLYN et HOLBOROW ont récemment montré la présence de substance A ou B, en particulier dans les glandes de l'estomac et du pancréas. Par ailleurs, les tumeurs de l'ovaire, spécialement des kystes mucoïdes, contiennent une grande quantité de substance ABH (MORGAN et WATKINS). Cette propriété ayant été utilisée par MORGAN et WATKINS pour préparer des substances purifiées de groupe sanguin (YOSIDA, 1928).

Une telle explication n'est cependant pas certaine, puisque dans notre deuxième observation, la substance B a été trouvée dans le plasma d'un sujet apparemment normal.

Il n'est donc pas possible d'apporter une explication définitive de ces faits, mais l'intérêt biologique considérable qu'ils présentent nous a paru justifier le rapport de nos observations.

--

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : G. MARCHAL	Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - COOMBS R.R.A., BEDFORD D. and ROUIL-
LARD L.
A and B blood group antigens on
human epidermal cells demonstrated
by mixed agglutination.
Lancet, 1956, 1, 461
- 2 - LANDSTEINER K. and LEVINE P.
On group specific substances in
human spermatozoa
J. Immunol. 1926, 12, 415
- 3 - YAMAKAMI K.
The individuality of semen, with
reference to its property of inhibi-
ting specifically isohemagglutina-
tion
J. Immunol. 1926, 12, 185
- 4 - YOSIDA und KAN-ITI
Über die gruppen spezifischen Unter-
schiede der Transudate, exudate,
Secrete, excrete, organextrakte,
und Organzellen des Menschen und
ihre rechts-medizinischen Anwendung.
Z. ges. exp. Med. 1928, 63; 331
- 5 - PUTKONEN T.
Über die gruppenspezifischen Eigens-
chaften verschiedener Körper flüssig-
keiten
Acta Soc. Med. Duodecim, 1930, A,
n° 2

- 6 - HARTMANN G.
Group antigens in human organs
Copenhagen, Einard Munksgaard, 1941
- 7 - NELKEN E., MICHAELSON I.C., NELKEN D.
and GUREVITCH J.
Studies on antigens in the human
cornea and their relationship to
corneal grafting in man
J. Lab. and Clin. Med. 1957 49,
745
- 8 - NELKEN D., GUREVITCH J., NEUMAN Z.
A and B antigens in human epidermis
J. Clin. Inv. 1957, 36, 749
- 9 - COOMBS R.R.A. and BEDFORD D.
The A and B antigens on human pla-
telets demonstrated by means of
mixed erythrocyte platelet agglu-
tination
Vox Sanguinis, 1955, 5, 111
- 10 - LEHRS H.
Über gruppen spezifische Eigenschaf-
ten des menschlichen Speichels
Z. immunitätsforsch, 1930, 66, 175
- 11 - GULIBRING B.
Acta med. Scand. 1957, 159-169
- 12 - COONS A.N. and KAPLAN M. H.
Localisation of antigen in tissue
cells
J. Exp. Med. 1950, 91, 1
- 13 - TANAKA N. and LEDUC E.
Study of the cellular distribution
of Forssman antigen in various sep-
cies
J. immunol. 1956, 77, 198

- 14 - GLYN L.E. and HOLBOROW E.J.
Distribution of blood group substances in human tissues
Brit. Med. Bull. 1959, 15, 150
- 15 - SZULMAN A.E.
The histological distribution of blood group substances A and B in man
Journal of experimental Medicine
Vol. 111 - 1960, 6, 785-800
- 16 - MOSS W.L.
Studies on iso agglutinins and iso-haemolysins
Bull. Johns Hopkins Hops. 1910, 21
63
- 17 - HOMBURGER F. and MELIN H.
The inhibition of iso agglutinin activity by human plasma and its fractions
J. immunol. 1948, 60, 47
- 18 - BARBER M. and DUNSFORD I.
Excess blood group substances A in serum of patients dying with carcinoma of stomach
Brit. Med. J. 1959, 5122, 607-609
- 19 - MOULLEC J., FINE J.M. et BORIN J.
Transfusion T III n° 1 1960
P. 81-89
- 20 - WATKINS W.M. and MORCAN W.T.J.
Vox sanguinis 4, 97-119, 1959
- 21 - JAULIN, SALMONS, FARAGGI
Observation personnelle

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

1

1

1

1

1

1

1

